

**Инструкция по медицинскому применению препарата**  
**МОТИЛИУМ®**  
**Листок-вкладыш**

**Торговое название препарата:** МОТИЛИУМ®

**Международное непатентованное название (МНН):** домперидон

**Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой

**Состав:**

Активное вещество (на 1 таблетку): домперидон 10 мг.

Вспомогательные вещества (на 1 таблетку): лактозы моногидрат, кукурузный крахмал, целлюлоза микрокристаллическая, прежелатинизированный крахмал, повидон К90, магния стеарат, хлопковая семяная гидрогенизированная, натрия лаурилсульфат.

*Пленочная оболочка:* гипромеллоза 2910 5 мПахс, натрия лаурилсульфат, вода очищенная (удаляется в технологическом процессе).

**Описание**

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, с надписью “JANSSEN” на одной стороне таблетки и М/10 на другой.

**Фармакотерапевтическая группа:** Средства для лечения функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта. Прокинетики.

**Код АТХ:** А03FA03

**Фармакологические свойства**

*Фармакодинамика*

Домперидон – антагонист дофамина, обладающий противорвотными свойствами. Домперидон плохо проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Применение домперидона очень редко сопровождается экстрапирамидными побочными эффектами, особенно у взрослых, но домперидон стимулирует выработку пролактина гипофизом. Его противорвотное действие, возможно, обусловлено сочетанием периферического (гастрокинетического) действия и антагонизма к рецепторам дофамина в хеморецепторной триггерной зоне, расположенной за пределами ГЭБ в *area postrema*. Исследования на животных, а также низкие концентрации препарата, обнаруженные в головном мозге, свидетельствуют о преимущественно периферическом действии домперидона на дофаминовые рецепторы.

При применении внутрь у людей домперидон повышает давление нижнего сфинктера пищевода, улучшает антродуоденальную моторику и ускоряет опорожнение желудка. Домперидон не оказывает действия на желудочную секрецию.

В соответствии с руководством ICH-E14 было проведено исследование с детальным изучением QT с участием здоровых испытуемых. В исследование были включены группы плацебо, активного препарата сравнения и положительного контроля, и использовались рекомендованные и сверхтерапевтические дозы (10 и 20 мг 4 раза в сутки). Удлинение интервала QT, наблюдаемое в этом исследовании, когда домперидон применялся согласно рекомендуемой схеме, не являлось клинически значимым.

### *Фармакокинетика*

Домперидон быстро абсорбируется после приема внутрь натощак, максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) достигается в течение 30-60 минут. Низкая абсолютная биодоступность домперидона при приеме внутрь (примерно 15%) связана с экстенсивным метаболизмом первого прохождения в стенке кишечника и печени.

Несмотря на то, что биодоступность домперидона у здоровых людей увеличивается при приеме препарата после еды, пациентам с жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) следует принимать домперидон за 15-30 минут до еды. Снижение кислотности желудочного сока приводит к уменьшению всасывания домперидона. Биодоступность при приеме внутрь снижается при предварительном приеме циметидина и натрия бикарбоната. При приеме препарата после еды для достижения максимальной абсорбции требуется больше времени и площадь под кривой «концентрация действующего вещества-время» (AUC) несколько увеличивается.

При приеме внутрь домперидон не накапливается и не индуцирует собственный метаболизм; максимальная концентрация в плазме крови 21 нг/мл через 90 минут после 2 недель приема препарата внутрь в дозе 30 мг в сутки была практически такой же, как максимальная концентрация в плазме крови 18 нг/мл после приема первой дозы. Домперидон связывается с белками плазмы крови на 91-93%. Исследования распределения на животных с применением препарата, меченного радиоактивным изотопом, показали значительное распределение препарата в тканях, но низкие концентрации в головном мозге. Небольшие количества препарата проникают через плаценту у крыс.

Домперидон подвергается быстрому и экстенсивному метаболизму в печени путем гидроксилирования и N-деалкилирования. Исследования метаболизма *in vitro* с применением диагностических ингибиторов показали, что изофермент CYP3A4 является основной формой цитохрома P450, участвующей в N-деалкилировании домперидона, в то время как изоферменты CYP3A4, CYP1A2 и CYP2E1 участвуют в процессе ароматического гидроксилирования домперидона.

Выведение с мочой и калом составляет 31% и 66% от дозы при приеме внутрь соответственно. Доля препарата, выделяющегося в неизменном виде, является небольшой (10% от количества, выводимого с калом, и приблизительно 1% от количества, выводимого с мочой). Период полувыведения из плазмы крови после однократного приема внутрь составляет 7-9 часов у здоровых людей, но увеличивается у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (оценка 7-9 баллов по Пью, класс В по шкале Чайлда-Пью) AUC и  $C_{max}$  домперидона в 2,9 и 1,5 раза выше, чем у здоровых людей, соответственно. Несвязанная фракция повышается на 25%, и конечный период полувыведения увеличивается с 15 до 23 часов. У пациентов с легким нарушением функции печени системное воздействие несколько снижено в сравнении с таковым у здоровых людей на основе значений  $C_{max}$  и AUC без изменения связывания с белками или конечного периода полувыведения. Для пациентов с тяжелым нарушением функции печени исследования не проводились (см. раздел «Противопоказания»).

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (уровень сывороточного креатинина > 6 мг/100 мл, т.е. > 0,6 ммоль/л) период полувыведения домперидона увеличивается с 7,4 до 20,8 часов, но концентрации препарата в плазме крови ниже, чем у людей с нормальной функцией почек. Малое количество неизменного препарата (около 1%) выводится почками (см. раздел «Способ применения и дозы»).

На основании ограниченных фармакокинетических данных, концентрация домперидона в плазме у недоношенных новорожденных детей аналогична таковой у взрослых.

## **Показания к применению**

### *Взрослые:*

Облегчение симптомов тошноты и рвоты функционального, органического, инфекционного или пищевого происхождения. Ощущение переполнения в эпигастрии, дискомфорта в верхней части живота и регургитации содержимого желудка.

### *Дети:*

Облегчение симптомов тошноты и рвоты.

### *Взрослые и дети:*

Облегчение симптомов тошноты и рвоты, вызванных:

- Лучевой терапией или медикаментозной терапией;
- Приемом агонистов дофамина (таких как L-допа и бромокриптин) для терапии болезни Паркинсона.

## **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к домперидону или любому из компонентов препарата;
- пролактин-секретирующая опухоль гипофиза (пролактинома);
- одновременный прием пероральных форм кетоконазола, эритромицина или других сильных ингибиторов изофермента CYP3A4, вызывающих удлинение интервала QT, таких как флуконазол, вориконазол, кларитромицин, амиодарон и телитромицин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- в случаях, когда стимулирование двигательной функции желудка может быть опасным, например, при желудочно-кишечном кровотечении, механической непроходимости или прободении;
- нарушения функции печени средней или тяжелой степени (см. раздел «Фармакологические свойства»).

## **С осторожностью**

- нарушения функции почек;
- нарушение ритма и проводимости сердца, в том числе удлинение интервала QT, нарушения электролитного баланса, застойная сердечная недостаточность.

## **Беременность и лактация**

Данных о применении домперидона во время беременности недостаточно. К настоящему времени потенциальный риск токсического действия домперидона на репродуктивную функцию при применении у людей неизвестен. Поэтому, МОТИЛИУМ® следует назначать при беременности только в тех случаях, когда его применение оправдано ожидаемой терапевтической пользой.

У женщин концентрация домперидона в грудном молоке составляет от 10 до 50% от соответствующей концентрации в плазме и не превышает 10 нг/мл. Ожидается, что общее количество домперидона, выделяемого в грудное молоко, будет менее 7 мкг в день при применении максимально допустимых доз домперидона. Неизвестно, оказывает ли этот уровень отрицательное воздействие на новорожденных. В связи с этим, при применении препарата МОТИЛИУМ® в период лактации грудное вскармливание не рекомендуется.

## **Способ применения и дозы**

Внутрь.

Для снижения риска развития сердечно-сосудистых явлений домперидон следует применять в минимальной эффективной дозе и максимально короткое время, необходимое для контроля тошноты и рвоты.

Рекомендуется принимать МОТИЛИУМ® за 15-30 минут до еды, в случае его приема после еды абсорбция домперидона может замедляться.

Взрослые и дети (старше 12 лет или с массой тела более 35 кг):

1 таблетка по 10 мг 3 раза в день и 1 таблетка по 10 мг на ночь. Максимальная суточная доза – 4 таблетки (40 мг).

Начальная продолжительность лечения составляет 4 недели. Через 4 недели состояние пациента следует переоценить и пересмотреть необходимость продолжать лечение. Непрерывное лечение без медицинской консультации не должно продолжаться более 14 дней.

Дети младше 12 лет, а также взрослые и дети с массой тела до 35 кг:

Не рекомендуется применение таблеток МОТИЛИУМ® у детей младше 12 лет.

У детей передозировка может вызвать нарушения со стороны нервной системы (см. «Передозировка»).

*Использование у пациентов с нарушениями функции печени*

МОТИЛИУМ® противопоказан при нарушениях функции печени средней или тяжелой степени (см. раздел «Противопоказания»). При легких нарушениях функции печени коррективная доза не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»).

*Использование у пациентов с нарушениями функции почек*

Поскольку период полувыведения домперидона увеличивается при тяжелых нарушениях функции почек, при повторном применении частота приема препарата МОТИЛИУМ® должна быть снижена до 1-2 раза в сутки в зависимости от тяжести нарушений, может также потребоваться снижение дозы. При длительной терапии следует проводить регулярное обследование таких пациентов (см. раздел «Фармакологические свойства»).

*Описание действий пациента при пропуске приема одной дозы лекарственного препарата*

При пропуске приема одной дозы следующую дозу следует принимать по обычной схеме. Не принимать двойную дозу препарата для восполнения пропущенной дозы.

## **Побочные действия**

По данным клинических исследований

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у  $\geq 1\%$  пациентов, принимавших МОТИЛИУМ®:

*Нарушения психики:* депрессия, тревога, снижение либидо/потеря либидо.

*Нарушения со стороны нервной системы:* головная боль, сонливость, акатизия.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* диарея.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* сыпь, зуд.

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:* увеличение молочной железы/гинекомастия, болезненность молочной железы, галакторея, аменорея, боль в молочной железе, нерегулярные менструации, нарушение лактации.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* астения.

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у  $< 1\%$  пациентов, принимавших МОТИЛИУМ®:

*Нарушения со стороны иммунной системы:* гиперчувствительность.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* крапивница.

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:* выделения из молочной железы, отек молочной железы.

По данным спонтанных сообщений о нежелательных реакциях

Нижеперечисленные нежелательные реакции классифицировали следующим образом: *очень частые* ( $\geq 10\%$ ), *частые* ( $\geq 1\%$ , но  $< 10\%$ ), *нечастые* ( $\geq 0,1\%$ , но  $< 1\%$ ), *редкие* ( $\geq 0,01\%$ , но  $< 0,1\%$ ) и *очень редкие* ( $< 0,01\%$ ), включая отдельные случаи.

*Нарушения со стороны иммунной системы.* Очень редкие: анафилактические реакции, включая анафилактический шок.

*Психические нарушения.* Очень редкие: агитация\*, нервозность.

*Нарушения со стороны нервной системы.* Очень редкие: головокружение, экстрапирамидные расстройства\*, судороги\*.

*Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.* Неизвестно: внезапная коронарная смерть\*\*, серьезные желудочковые аритмии\*\* (см. раздел «Меры предосторожности»), удлинение интервала QTc.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей.* Очень редкие: ангионевротический отек.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей.* Очень редкие: задержка мочи.

*Лабораторные и инструментальные данные.* Очень редкие: отклонения лабораторных показателей функции печени, повышение уровня пролактина крови.

\* Опыт пострегистрационного применения не выявил различий в профиле безопасности у взрослых и детей. Исключение составили экстрапирамидные явления, наблюдавшиеся преимущественно у новорожденных и детей раннего возраста (до года), и другие нарушения со стороны центральной нервной системы – судороги и агитация, которые встречались, в основном, у младенцев и детей.

\*\* На основе данных эпидемиологических исследований.

Необходимо обратиться к врачу при появлении какой-либо из перечисленных побочных реакций или любой другой.

### **Передозировка**

*Передозировка* встречается в основном у младенцев и детей. Симптомы передозировки могут включать в себя агитацию, измененное сознание, судороги, дезориентацию, сонливость и экстрапирамидные реакции.

*Лечение передозировки:* специфического антидота домперидона не существует. В случае сильной передозировки возможно промывание желудка в течение часа после приема препарата и применение активированного угля. Рекомендуются медицинское наблюдение за состоянием пациента и проведение поддерживающей терапии. Антихолинергические средства или препараты, применяемые для лечения паркинсонизма могут оказаться эффективными при возникновении экстрапирамидных реакций.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Главную роль в метаболизме домперидона играет изофермент CYP3A4. Результаты исследований *in vitro* и клинический опыт показывают, что одновременное применение препаратов, которые значительно ингибируют этот изофермент, может вызывать повышение концентраций домперидона в плазме (см. Противопоказания).

Необходимо соблюдать осторожность при сочетанном применении домперидона со следующими лекарственными средствами, а также необходим тщательный мониторинг пациентов на предмет возникновения признаков или симптомов нежелательных реакций (см. Нежелательные реакции):

**Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT:**

- антиаритмическими класса IA (дизопирамид, гидрохинидин, хинидин);
- антиаритмическими класса III (например, амиодарон, дофетилид, дронедазон, ибутилид, соталол);
- некоторыми нейролептиками (например, галоперидол, пимозид, сертиндол);

- некоторыми антидепрессантами (например, циталопрам, эсциталопрам);
- некоторыми антибиотиками (например, эритромицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, спирамицин);
- некоторыми противогрибковыми (например, пентамидин);
- некоторыми противомаларийными (в частности, галофантрин, люмефантрин);
- некоторыми желудочно-кишечными препаратами (например, цизаприд, доласетрон, прукалоприд);
- некоторыми препаратами, применяемыми для лечения рака (например, торемифен, вандетаниб, винкамин);
- некоторыми другими препаратами (например, бепридил, дифеманил, метадон);

***сильные ингибиторы СУРЗА4 (независимо от их способности удлинять интервал QT):***

- ингибиторами протеазы;
- азольными противогрибковыми препаратами системного действия;
- некоторыми макролидами (эритромицин, кларитромицин, телитромицин).

Представленный перечень является репрезентативным, но не исчерпывающим.

Сочетанное применение антихолинергических лекарственных средств может препятствовать развитию антидиспептических эффектов домперидона.

Теоретически, поскольку Мотилиум® обладает гастрокинетическим действием, он мог бы влиять на абсорбцию одновременно применяющихся пероральных препаратов, в частности, препаратов с пролонгированным высвобождением активного вещества, или препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Однако применение домперидона у пациентов на фоне приема парацетамола или дигоксина не влияло на уровень этих препаратов в крови.

МОТИЛИУМ® можно принимать одновременно с:

- нейролептиками, действие которых он не усиливает;
- агонистами дофаминергических рецепторов (бромокриптин, леводопа), нежелательные периферические эффекты которых, такие как нарушения пищеварения, тошнота и рвота, он подавляет, не влияя при этом на их основные свойства.

### **Меры предосторожности**

При сочетанном применении препарата МОТИЛИУМ® с антацидными или антисекреторными препаратами последние следует принимать после, а не до еды, т.е. их не следует принимать одновременно с препаратом МОТИЛИУМ®, т.к. они снижают пероральную биодоступность домперидона.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой МОТИЛИУМ®, содержат лактозу и не рекомендованы для приема пациентами с непереносимостью лактозы, галактоземией или мальабсорбцией глюкозы/галактозы.

#### *Эффекты в отношении сердечно-сосудистой системы*

МОТИЛИУМ® следует применять с осторожностью пожилым пациентам или пациентам с заболеваниями сердца.

В некоторых эпидемиологических исследованиях было показано, что применение домперидона может быть связано с повышением риска серьезных желудочковых аритмий или внезапной коронарной смерти (см. раздел «Побочное действие»). Эти исследования также свидетельствуют о том, что риск может быть более вероятен у пациентов старше 60 лет или у пациентов, принимающих препарат в суточных дозах более 30 мг. Рекомендовано применение домперидона в наименьшей эффективной дозе у взрослых и детей.

Если лекарственное средство пришло в негодность, или истек срок годности – не выбрасывайте его в сточные воды и на улицу! Поместите лекарственное средство в пакет и положите в мусорный контейнер. Эти меры помогут защитить окружающую среду!

**Воздействие на способность управлять автомобилем и работать с техникой**

Пациентам рекомендуется воздержаться от вождения транспортного средства или использования сложных механизмов, а также от выполнения деятельности, требующей повышенного внимания и координации, пока они не определят, в какой степени на них влияет прием препарата МОТИЛИУМ®.

**Форма выпуска**

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 10 мг.

По 10 или 30 таблеток в блистере из ПВХ/Alu. По 1 блистеру вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

**Условия хранения**

Хранить при температуре от 15°C до 30 С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

5 лет.

Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Производитель**

«Янссен-Силаг», Франция

*Адрес места производства:* «Janssen-Cilag», Domaine de Maigremont, 27100 Val de Reuil, France / «Янссен-Силаг», Домен де Мегремон, 27100 Валь де Рей, Франция

**Организация, принимающая претензии**

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

тел. (495) 726-55-55